

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIAATEADUSKOND
Keemia Instituut

**REAKTSIOONIVÕIME VESI-ORGAANILISTES
SOLVENTSEGUDES KÄSITLETUNA MOLEKULAARSEL
TASANDIL**

Henry Vider
Magistritöö (30 EAP)

Juhendaja: Siim Salmar, PhD

Kaitsmisele lubatud

Juhendaja

allkiri, kuupäev

TARTU 2016

Sisukord

1. Kasutatud lühendid.....	3
2. Sissejuhatus	4
3. Kirjanduse ülevaade	5
3.1. Teoreetiline taust	5
3.2. Mudelreaktsiooni valik.....	7
3.3. Solvatatsiooni uurimine molekulaardünaamiliste simulatsioonidega	8
4. Eksperimentaalne osa	10
4.1 Reaktiivid ja solvendid.....	10
4.2 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi hüdrolyüsi kineetika mõõtmised vesi- orgaanilistes solventsegudes	10
4.3 Molekulaardünaamiliste simulatsioonide ülesehitus.....	11
5. Tulemused ja arutelu	14
5.1. Mudelreaktsiooni kineetilised mõõtmised	14
5.2. Molekulaardünaamilised simulatsioonid vesi-kaassolvendi süsteemidega.....	15
5.3. Reaktsioonivõime ja solvatatsiooni sidumine	19
5.4. Reaktsioonivõime erinevates vesi-kaassolvent segudes	24
6. Kokkuvõte	27
7. Summary	28
8. Kasutatud kirjanduse loetelu	29
Lisad	34

1. Kasutatud lühendid

- 4-NPCF – *4-dinitrophenyl chloroformiate* – 4-dinitrofenüül kloroformaat
- 4-MP – *4-methoxyphenol* – 4-metoksüfenool
- 4-MPDCA – *4-methoxyphenyl dichloroacetate* – 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaat
- CN – *coordination number* – koordinatsiooni arv
- DNFC – *bis-2,2-dinitrophenyl carbonate* – bis-2,2-dinitrofenüül karbonaat
- EtOAc – *ethyl acetate* - etüülatsetaat
- EtOH – *ethanol* - etanool
- HCl – *hydrochloric acid* - vesinikkloriidhape
- HFIP – *hexafluoro-2-isopropanol* – heksafluoroisopropanool
- IP – *infrared spectroscopy* - infrapunaspektroskoopia
- MD – *molecular dynamics* - molekulaardünaamika
- MeCN – *acetonitrile* – atsetonitriil
- MeOH – *methanol* – metanool
- LFER – *linear free-energy relationships* – vabaenergia lineaarne sõltuvus
- PBC – *periodic boundary conditions* – perioodilised ääritingimused
- RDF – *radial distribution function* – radiaalne jaotusfunktsioon
- SANS – *small angle neutron scattering* – madalnurga neutronhaju
- SAXS – *small angle x-ray scattering* – madalnurga röntgenhaju
- SDF – *spatial distribution function* – ruumiline jaotusfunktsioon
- TFE – *2,2,2-trifluoroethanol* – 2,2,2-trifluoroetanool
- UV-Vis – *ultraviolet-visible spectroscopy* – ultraviolet-nähtava ala spektroskoopia

2. Sissejuhatus

Vesi-orgaanilised solventsegud on olnud igapäevases kasutuses nii tööstuslikes kui ka laboratoorsetes rakendustes ning on seetõttu olnud ka intensiivselt uurimise all nii praktilistel kui ka teoreetilistel kaalutlustel. Neid segusid on püütud kirjeldada erinevate arvutuslike ja füüsikaliste meetoditega kuid siiani pole nende mõju veel üheselt arusaadav.

Kõnealuste solventsegude omaduste mõistmise muudab aga raskeks nende keeruline olemus. Need segud on mikroheterogeensed, kus eksisteerivad keerukad vesiniksidemete struktuurid, hüdrofoobsed interaktsioonid ning vee- ja kaassolvendi rikkad klastrid, mis muutuvad segu koostise varieerudes. Veelgi keerukamaks muudab vesi-orgaanilised solventsegud asjaolu, et eksisteerib solutide eelissolvatatsioon.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on uurida kuidas reaktsioonivõime on seotud solvendikoostisega. Tänapäeval pole kahtlustki, et solventsegudes on reaktsioonivõime oluliselt seotud substraatide solvatatsiooniga. Samal ajal on solvatatsioon tasakaalulises sõltuvuses solvendikoostisega ning seepärast on solvatatsiooni mõistmine oluline.

Solvatatsiooni uurimiseks on kasutatud erinevaid meetodeid kuid käesolevas töös on rakendatud moodsat molekulaardünaamiliste (MD) simulatsioonide arvutusmeetodit. MD simulatsioonide rakendamine võimaldas meil esmakordselt seostada substraatide solvatatsiooni ning reaktsioonivõimet molekulaarsel tasandil.

Antud töös viiakse läbi mudelestriks valitud 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi (4-MPDCA) pH-st sõltumatu hüdrolyüsi kineetilised mõõtmised. Kineetilised uuringud viiakse läbi vesi-MeOH, vesi-EtOH ning vesi-MeCN segudes laias kaassolvendi vahemikus.

Solvatatsiooni uurimiseks rakendatud MD simulatsioonid teostati samade vesi-orgaaniliste solventsüsteemidega, millega viidi läbi eksperimentaalsed kineetilised uuringud.

3. Kirjanduse ülevaade

3.1. Teoreetiline taust

Vesi-orgaanilised solventsegud on oma kasulike omaduste tõttu leidnud igapäevast kasutust nii laboris kui ka tööstuses [1-6]. Kõnealuseid segasolvente rakendatakse näiteks erinevates praktilistes protsessides nagu ekstraktsioonid, segude lahutamine, kõrgefektiivne vedelikkromatograafia jne. ning ka tööstuslikus kui ka laboratoorses orgaanilises sünteesis, kus näiteks mittepolaarsete ühendite vees lahustamiseks lisatakse standardprotseduurina orgaanilist kaassolventi, mis omakorda on võimaldanud oluliselt avardada vees läbiviidavaid reaktsioone [6-12]. Tänapäeval on muidugi vesi-orgaaniliste solventsegude kasutamise veelgi laienenud ja soositud, kuna vesi on ohutu, odav ning keskkonnasõbralik solvent [6]. Eelmainitu on olnud peamine põhjus, miks vesi-orgaanilised segasolvendid, iseäranis kui reaktsioonikeskkond, on siiani fookuses nii teaduslikes kui rakenduslikes uuringutes.

Solventsegude paremaks rakendamiseks reaktsioonikeskkonnana ning protsesside optimeerimiseks on vajalik nende olemuse põhjalik mõistmine. Puhaste solventide ning puhta vee toimet reaktsioonivõimele ning tasakaaludele on uuritud väga põhjalikult ning on praeguseks küllaltki hästi lahti mõtestatud [6]. Siiski ei saa neid tuntud lähenemisi otseselt ülekanda vesi-orgaaniliste solventsegudele.

Vesi-orgaaniliste segasolventide mõjude kirjeldamise aga muudab raskeks asjaolu, et tegemist on väga keerukate süsteemidega. On selge, et solventides nagu vesi, mis on võimelised moodustama vesiniksidemeid, omab suurt tähtsust keskkonna struktuur. Kui lisada vette kaassolvente, nagu näiteks alkoholid, mis samuti saavad osaleda vesiniksidemete struktuuris, muutub süsteem veelgi komplitseeritumaks [6,7]. Lisaks sellele toob vee olemasolu nendes segudes esile mitmeid spetsiifilisi vastastoimeid kaassolvendiga nagu näiteks hüdrofoobne interaktsioon. Hüdrofoobne interaktsioon on apolaarsete osakeste kalduvus vähendada kontaktpinda veega [8] ja seetõttu orgaanilise kaassolvendi molekulid agregeeruvad omavahel.

Juba varasemad termodünaamilised lähenemised [7] ning teoreetilised arvutused [2] on näidanud, et binaarsed segasolvendid, seal hulgas vesi-orgaanilised solventsegud, on mikroheterogeensed. Need segud sisaldavad mikrodomeene, kus orgaaniline molekul on ümbritsetud vee molekulidega ning samas vesi on solvateeritud orgaanilise solvendi poolt. Seda arvamust on kinnitanud hiljutised vesi-orgaaniliste segude uuringud erinevate kaasaegsete füüsikaliste meetoditega. Madalnurga röntgen- (SAXS) ja neutronhajutus (SANS) tehnikad, erinevad spektroskoopia meetodid [4,15-21], ning mida toetavad samuti

MD arvutisimulatsioonid [4], näitavad, et vesi-orgaanilised solventsegud eksisteerivad mikrotasandil keerukate struktuuridena. On näidatud, et segalahuses eksisteerivad koos vee- ja kaassolvendirikkad klastrid, mille koostised omakorda muutuvad segu koostise muutudes [15-21].

Hiljutised uuringud on toonud välja, et kui lisada kahekomponentsele vesi-orgaanilisele segule veel kolmaski hüdrofoobne komponent (reagent, soluut jms.) võivad eksisteerivad struktuurid muutuda ning isegi tekkida täiesti uued klastrid [22-24].

Praeguseks on jõutud selgele arusaamale, et kõik eelpool mainitud faktorid, nagu solventsegude struktuur, hüdrofoobsed interaktsioonid ning seal eksisteerivad klastrid, mõjutavad oluliselt keemilise reaktsiooni kiirust ja tasakaale vesi-orgaanilistes segudes. [8-12].

Tänapäeval peetakse üheks tähtsamaiks reaktsioonikiirust mõjutavaks teguriks reagentide solvatatsiooni, mis omakorda on aga tasakaaluliselt seotud kogu lahusega. Segasolventide korral teeb selle sõltuvuse tunduvalt keerulisemaks eelissolvatatsioon, mis tähendab, et substraadi vahetus läheduses ehk solvaatkattes on vee ning kaassolvendi suhe erinev võrreldes suhtega kogu lahuses [2,3]. Seega reagentide solvatatsiooni uurimine võiks anda kasulikku informatsiooni mõistmaks, kuidas on reaktsioonivõime seotud solventsegu koostisega.

On tehtud katseid kirjeldamaks reagentide eelissolvatatsiooni segasolventides, kasutades seal hulgas erinevaid eksperimentaaltehnikaid [25] kui ka teoreetilisi arvutusi nagu nt Kirkwood-Buffi integraalfunktsioonide arvutused [25], mida on seotud ka reaktsioonivõimega [13], ning MD simulatsioonid [4].

Vesi-orgaaniliste solventsegude toimet reaktsioonivõimele ning tasakaaludele on lisaks eelpool mainitutele arvukalt analüüsitud kasutades erinevaid kvantitatiivseid lähenemisi, kaasaarvatud empiirilisi multiparameetrilisi korrelatsioonivõrrandeid [6] või modelleeritud lihtsaid solventvahetuse mudeleid lähtudes soluutide solvaatkattest jne [3,26, 27]. Üheks tähelepanuväärsemaks tööks on Engbertsi ja Blandameri töögrupi poolt läbi viidud uuring [12], millele on nüüdseks järgnenud veel arvukalt töid [ülevaade nendest töödest: 8, 28], kus kirjeldati kvantitatiivselt kaassolvendi mõju reaktsioonivõimele vesi-alkohol segudes, kuid seda ainult mõne moolprotsendi kaassolvendi hulga juures.

Meie töögrupp on andnud oma panuse solvendiefektide uurimisse erinevates segasolventides, lähtudes reaktsioonivõime muutumisest nendes segudes. Oleme kasutanud ultraheli meetodit, et uurida erinevate polaarsete reaktsioonide kineetikat vesi-EtOH ja vesi-

MeCN segasolventides [29-31]. Muu hulgas näitasime, et ultraheli kineetilised efektid on tingitud substraatide solvatatsiooni häiritusest [31].

Meie töögrupis on samuti uuritud solvendiefekte reaktsioonivõimele segasolventides kasutades lineaarsuse vabaenergia sõltuvuse (LFER) põhimõtet [32,33] Väga ulatuslik LFER põhimõtetel teostatud analüüs kirjandusest kogunud kineetiliste andmetega erinevat tüüpi orgaanilistele reaktsioonidele tõstis esile solvendiefektide sarnase olemuse sõltumata reaktsiooni või kaassolvendi tüübist. Seejuures täheldati, et solvendiefektid on seotud vee eriliste solvateerivate omadustega, mis määravad reaktsioonivõime isegi väga suurel vee lahjendamisel orgaanilise kaassolvendiga [33].

Alles hiljuti oleme laiendanud LFER (sarnasus) analüüsi võrdlemaks esmakordselt kahte erinevat nähtust, reaktsioonivõimet ja lahustuvustasakaalu, samades vesi-orgaanilistes solventsegudes [34]. LFER analüüsides leitud lineaarsed sõltuvused väga laias kaassolvendi sisalduse ulatuses näitasid, et sarnane solvatatsiooni mehhanism määrab suuresti sellised erinevad nähtused nagu lahustuvus ja reaktsiooni kineetika nendes solventsegudes. Nendest ootamatutest tulemustest järeldati, et muutused substraatide reaktsioonivõimes ja lahustuvuses on määratud sarnaste muutustega solvatatsioonis ning kehtivad kõikides uuritud vesi-orgaanilistes solventsegudes [34].

3.2. Mudelreaktsiooni valik

Käesolevas töös valiti mudelreaktsiooniks pH-st sõltumatu 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi hüdroolüüs (4-MPDCA).

Estrite alus- ja happekatalüütilist hüdroolüüsi vesi-orgaanilistes solventsegudes on üldiselt uuritud palju, kuid pH-st sõltumatut hüdroolüüsi on uuritud valdavalt mõne moolprotsendi kaassolvendi hulga juures [10,35] ning vaid mõne estri korral laias vesi-MeCN vahemikus [9]. Meie töögrupp on kasutanud 4-MPDCA pH-st sõltumatut hüdroolüüsi mudelreaktsioonina uurimaks ultraheli toimet reaktsiooni kineetikale vesi-MeCN segudes [36,37].

On esile toodud, et pH-st sõltumatul hüdroolüüsil on palju eeliseid solvendiefektide uurimisel vesi-orgaanilistes segudes [9,10]. Alus- ja happekatalüütilise hüdroolüüside kiirused sõltuvad keskkonna pH-st. Aluselise hüdroolüüsi korral võib näiteks vesi-alkoholides kineetikatumuste interpreteerimist segada võimalik ümberestdamise reaktsioon. Samas on teada, et orgaanilise kaassolvendi lisamine mõjutab vee pH-d, selle määramist ja samuti puhvri omadusi. Mudelreaktsiooni pH-st sõltumatu hüdroolüüsi üheks eeliseks on ka puhversüsteemide mittevajalikkus. Reaktsioonitingimuste konstantseks hoidmiseks lisatakse

vaid väga väikeses koguses hapet [38]. Näiteks 4-MPCDA hüdroolüüsi kiiruse pH-st sõltumatu piirkonnaks vees on määratud $\text{pH} = 2 - 5$, seega võimalik kaassolvendi mõju keskkonna pH-le ei mõjuta hüdroolüüsi kiirust kui töötatakse selles pH vahemikus [10].

Valitud mudelesti 4-MPDCA hüdroolüüsi kineetika on samuti väga hõlpsasti jälgitav UV-Vis spektrofotomeetriselt, määrates reaktsioonil tekkiva 4-metoksüfenooli neelduvust.

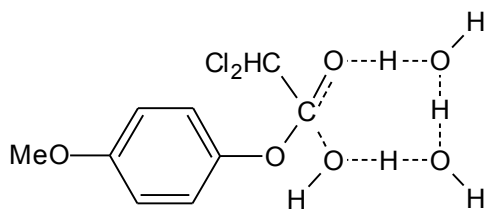
3.3. Solvatatsiooni uurimine molekulaardünaamiliste simulatsioonidega

Eelnevalt mainiti, et reaktsioonivõime üheks määravaimaks faktoriks on substraatide solvatatsioon, mida on instrumentaalanalüüsi vahenditega väga raske kirjeldada. Selliste probleemide lahendamisel rakendatakse tänapäeval järjest enam MD arvutussimulatsioonide meetodit, mille abil on võimalik reagentide lähiümbrust molekulaarsel tasandil uurida.

MD simulatsioone kasutatakse väga laialdaselt erinevates keemia ja materjaliteaduse valdkondades. Näiteks on ka kahekomponentsete segasolventide struktuure ja interaktsioone kirjeldatud kasutades MD simulatsioone [39,41]. Veel on näiteks kasutatud MD simulatsioone vesi-orgaanilistes solventsegudes peptiidide ja valkude solvatatsiooni ja konformatsioonimuutuste uurimiseks [42-44]. Soluutide solvatatsiooni uurimisel kahekomponentsetes süsteemides on MD simulatsioonid võetud kasutusele alles üsna hiljuti. MD simulatsioonide abil on kirjeldatud erinevate sahhariidide solvatatsiooni vesi-MeCN segudes [45] ja 1,4-pentadiooli solvatatsiooni vesi-EtOH, -TFE ja -HFIP segudes [4].

On selge, et estri hüdroolüüsi reaktsiooni algoleku ja siirdeoleku solvatatsiooni peaks vaatlema eraldi. Eeldatavalt kiirust limiteeriv etapp viib tugevalt dipolaarse siirdeolekuni [46]. Laengute teke peaks põhjustama aga märkimisväärse solvatatsiooni muutuse kiirust limiteerivas etapis. See peaks kindlasti ilmnema aluselise ja happelise hüdroolüüsi korral.

Hiljuti uuris El Seoudi uurimisgrupp [9] väga põhjalikult kahe estri pH-st sõltumatu hüdroolüüsi kineetikat vesi-MeCN segudes. Tuginedes prooton isotoopvahetuse uuringule on autorid pakkunud, et sõltuvalt estrist kulgeb antud reaktsioon läbi kahte või kolme vee molekuli sisaldava tsüklilise siirdeoleku. On teisigi autorid, kes on postuleerinud tsüklilisi siirdeolekustruktuure estrite hüdroolüüsile [47-49].



Skeem 1. Üks võimalik väljapakutud tsüklilise siirdeoleku struktuur 4-MPDCA näitel [9]

Kui see on nii, siis pH-st sõltumatu hüdrolüüs võib toimuda kooskõlareaktsiooni mehhanismiga ja kiirust limiteerivas etapis ei ilmne laengute eraldumist [9]. Sellest tulenevalt ei peaks esinema suuri solvatatsiooni muutusi aktivatsiooni etapis. Teisisõnu võib eeldada teatud sarnasusi algoleku ja siirdeolekute solvatatsioonis ja sellisel juhul peaksid hüdrolüüsi reaktsioonile leitud solvendiefektid kajastama regendi ja keskkonna vahelisi interaktsioone. Eelnevast tulenevalt aitaks algoleku (regendi) solvatatsiooni uurimine MD simulatsioonidega aru saada solvendiefektidest pH-st sõltumatu hüdrolüüsile vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Käesolevas töös valiti MD simulatsioonarvutuste läbiviimiseks vesi-kaassolvent segudes mudelestriks EtOAc, mida on edukalt kasutatud meie varasemates töodes [28,34] EtOAc on lihtsama keemilise struktuuriga kui 4-MPDCA. Rispens et al. [46] näitasid, et fenüülringi olemasolu põhjustab substraadil mitmeid konformatsioone, mistõttu on tõsiselt raskendatud andmete interpreteerimine. Lisaks määrab pH-st sõltumatu hüdrolüüsi puhul estri reaktsioonivõime eelkõige karbonüülrühma solvatatsioon, mistõttu taolise lihtsa estri nagu EtOAc solvatatsiooni uurimine võib-olla reaktsioonivõimega kokku viimise aspektist kasulik.

4. Eksperimentaalne osa

4.1 Reaktiivid ja solventid

Käesolevas töös kasutatud MeOH ja MeCN osteti Sigma-Aldrichi kataloogist ning EtOH Moe piiritusetehasest. Kõrge kaassolvendi sisaldusega segude valmistamiseks oli vajalik solventide kuivatamine, mis teostati kirjanduses saada olevate eeskirjade järgi [50,51].

MeOH kuivatamine toimus metallilise Mg pealt destilleerimise teel [51]. Püstjahutiga varustatud 250 ml kolbi lisati inertgaasi atmosfääris 30 ml MeOH, 1 g Mg laaste ja mõni joodikristallike. Mõne aja pärast lisati veel 130 ml MeOH ning seejärel destilleeriti MeOH fraktsioneeriva destillatsiooniseadmega. Saadud destillaadile lisati Linde 3 Å molekulaarsõelu. EtOH kuivatamiseks kasutati kuivatamiseks CaH_2 paaritunnist reaktsiooni [50]. Püstjahutiga kolbi lisati 150 ml EtOH ja ~10 g CaH_2 ning segu keedeti 4 h. Sellele järgnes fraktsioneeriv destillatsioon ning saadud destillaat pandi Linde 3 Å molekulaarsõeltele seisma. MeCN kuivatamine toimus samuti kasutades CaH_2 [50]. Toatemperatuuril segati kolvis 100 ml MeCN ning ~10g CaH_2 kuni vesiniku eralumise oli lõppenud. Seejärel viidi läbi fraktsioneeriv destillatsioon ning saadud kuiv solvent pandi 3 Å molekulaarsõeltele seisma.

Kineetiliste mõõtmiste tarbeks valmistati 4-MPDCA kirjanduses leiduva eeskirja järgi [52]. Sünteesi läbiviimiseks vajalikud reagentid osteti Sigma-Aldrichi kataloogist ning kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

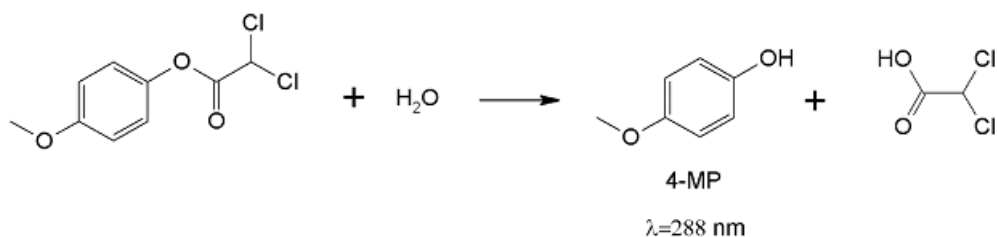
4.2 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi hüdrolyüsi kineetika mõõtmised vesi- orgaanilistes solventsegudes

Töös kasutatud vesi-orgaanilised solventsegud valmistati massi% järgi kaalumise teel 20 ml viaalidesse MilliQ veest ning vastavast kaassolvendist. Kaalumise toimus KERN EW420-3NM digitaalse kaaluga. Saadud solventsegudele lisati 0,06-0,09 g 1 massi% HCl vesilahust, mille hulka varieeriti korduskatsetel, veendumaks, et püsi pH-st sõltumatus alas.

Estri küveti viimiseks valmistati temast emalahus kaassolvendis, millest mikrosüstla abil viidi 3 µL lahust mõõtmiseks küveti. 4-MPDCA kontsentratsioon emalahuses oli niisugune, et emalahuse küveti viies oleks küvetis kontsentratsioon vahemikus $1,1 \cdot 10^{-4}$ kuni $2,5 \cdot 10^{-4}$ M ning kontsentratsioon sõltus sellest, kui palju oli solventsegus kaassolvendi hulk.

4-MPDCA reaktsioonikineetikat mõõdeti UV-Vis spektrofotomeetriselt ThermoScientific Evolution 160 spektromeetriga estri pH-st sõltumatu hüdrolyüsi produkti 4-

metoksüfenooli (4-MP) tekkimise järgi. Estrist fenooli tekkimise reaktsioonivõrrand on toodud Skeemil 2.



Skeem 2. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsioovõrrand

4-NP neeldumismaksimum oli lainepikkuse 288 nm juures ning varasematest uurimisgrupi töödest on teada, et kineetika mõõtmist segavaid neeldumismaksimumi nihkumisi kaassolvendi kontsentratsiooni tõstes ei toimu. Mõõtmisel kasutati magnetsegajaga varustatud 1,000 cm kvartsküvette. Automaatpipetiga pipeteeriti küvetti 3 mL vastavat vesi-orgaanilist solventsegu ning küvett termostateeriti Huber K6s-NR termostaadiga temperatuurile $25,0 \pm 0,05\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Madala kaassolvendi sisaldusega segudes oli reaktsiooni kiiruskonstant võimalik määrata alla 1 h mõõtmisega. Kõrgete kaassolvendi sisaldustega segude korral toimus hüdrolüüs väga aeglaselt (poolestusaeg päevades) ning spektrofotomeetri lambi eluea huvides ja praktilisuse mõttes polnud otstarbekas pideva kiirgusega kineetikat väga pikalt mõõta. Väga kõrge kaassolvendi sisaldusega segudes ($X = 0,90$) viidi eksperimendi läbiviimisel sisse muudatus. Küvette termostateeriti eraldi ning võeti katsepunktidenä küvetis oleva lahuse spekter lainepikkuse 240 – 360 nm vahemikus kindlate ajavahemike tagant. Kuna spektrofotomeetri juhtprogramm võimaldab algandmekogumit salvestada sekundilise täpsusega oli neelduvuste muudud spektri maksimumpunktis võimalik lihtsasti arvutada isegi siis, kui katsepunktide vaheline aeg polnud konstantne. Pseudo-esimest järku kiiruskonstandid määrati Rudakovi diferentsiaalmeetodiga [50] kasutades programmi Microsoft Excel. Kõrge kaassolvendi sisaldusega segude korral määrati kiiruskonstandid algkiiruste meetodil.

4.3 Molekulaardünaamiliste simulatsioonide ülesehitus

MD simulatsioonid viidi läbi 2500 molekuli sisaldavate süsteemidega, mis sisaldasid 10 või 1 EtOAc molekuli. Süsteemide koondkoostised olid varieeritava kaassolvendi ning vee hulga EtOAc-vesi-MeOH, EtOAc-vesi-EtOH ning EtOAc-vesi-MeCN. Arvutused teostati GROMACS-i programmi versiooniga 4.6.5 lokaalses simulatsiooni arvutis Lenovo

ThinkCentre-Edge-72z ning versiooni 4.5.6 Tartu ülikooli Teadusarvutuste Keskuses. Süsteemide loetelu millega simulatsioonid läbi viidi on toodud Lisas 1.

Uurimisgrupi eelnevates töödes kasutati soovist uurida ka soluut-soluut interaktsioone MD simulatsioonides 10 EtOAc molekuli. Kuna simulatsioonide eesmärk oli selles töös uurida substraadi solvatatsiooni ehk interaktsiooni vee ning kaasolvendiga kuid mitte substraadimolekulide omavahelist interaktsiooni süsteemis, otsustati vesi-MeOH süsteemide puhul kasutada erinevalt varasemates töödes kasutatud 10 EtOAc asemel 1 EtOAc molekuli. Simulatsioonide läbiviimisel rakendati kuubiliste 6,5 nm küljepikkusega simulatsioonikastide korral perioodilisi ääritingimusi (PBC)., mistõttu substraadi lähiümbrus on eelduslikult 1 ja 10 EtOAc molekulidega süsteemides sarnane. Seda eeldust on kinnitavad varasemad kordussimulatsioonid (Lisa 2).

Simulatsioonides kasutati SPC/E ning TIP5P veemudelit, mis olid saadaval GROMACS-i pakettis. EtOH ja MeCN sisaldavate süsteemide korral kasutati jäika kolme-punktilist SPC/E vee mudelit kuna nende süsteemide puhul on uurimisgrupi varasemates töödes näidatud, et taolise lihtsustatud veemudeli kasutamine nende kaassolventsegude puhul ei tekita andmete interpreteerimises probleeme. TIP5P veemudeli puhul, mida kasutati MeOH sisaldavates süsteemides, on tegemist viie-punktilise mudeliga, kus hapnikul olevate vabade elektronpaaride laengute imiteerimiseks on hapniku aatomile asetatud kaks pseudoosakest.

Veemudeli vahetuse põhjus seisnes käesoleva töö autori bakalaureusetöös tehtud uurimisel, kus 2,2,2-trifluoroetanooli (TFE) sisaldavate süsteemide simuleerimisel toimus SPC/E veemudeli kasutamisel faasialdus. Kõnealuses töös tõestati ka kordussimulatsioonidega, et EtOH sisaldavate süsteemide korral ei ole tulemustes näha erinevust, olenemata sellest missugust vee mudelit kasutati. Kuigi TIP5P kasutamine on arvutusressursi kasutamise mõttes veidi mahukam, on tegemist siiski täpsemalt vett imiteeriva mudeliga. Kogemuse põhjal, mis saadi TFE-ga töötamisel, otsustati, et mõistlik on kasutada edasistes simulatsioonides täpsemat veemudelit ning seega rakendati ka seda MeOH sisaldavate süsteemide korral.

Molekulide geomeetria, sh sidemepikkused, sidemenurgad, väändenurgad, aatomilaengud ja van der Waalsi parameetrid, arvutati kasutades OPLS-AA jõuvälja. Aatomitevaheliste sidemete konstantsena hoidmiseks kasutati LINCS algoritmi [53]. Newtoni liikumisvõrrandite integreerimine toimus *leap-frog* algoritmiga kasutades ajasammu 1 fs [54].

Lennard-Jonesi interaktsioonide arvessevõtmisel kasutati 10 Å raadiusega sfääri. Kulonilised kaugmõjud võeti arvesse *particle mesh Ewald* (PME) meetodi abil ning seda samuti 10 Å raadiusega sfääri ulatuses [55]. Temperatuuri ja rõhu konstantsena hoidmine toimus vastavalt Berendseni termostaadi algoritmi ning Parrinello-Rahmani meetodiga [56,57].

Simulatsioonid viidi läbi meetodil, kus süsteemi temperatuur tõsteti aeglaselt üles ning viidi seejärel aeglaselt alla. Käesolevas töös alustati süsteemide temperatuuri tõstmist 200 K juurest kuni 450 K ning seejärel jahutati vaja mineva temperatuurini ehk 298 K. Simulatsioonid algavad energia minimeerimise sammuga (*energy minimisation*), mis kestis 1 ns. Seejärel lasti süsteemidel konstantsel ruumalal ja temperatuuril (NVT) ning konstantsel rõhul ja temperatuuril (NPT) relakseeruda 0,5 ns ajasammuga 1 fs. Pärast süsteemide tasakaalustamist alustati simulatsiooniga, mille pikkuseks oli 2 ns ning ajasammuks 1 fs. Kirjanduses on näidatud, et 2ns simulatsioonid on taolisteks uuringuteks piisav, kuna selle aja jooksul on süsteem piisavalt tasakaalustunud [46]. Simulatsioonikastid visualiseeriti VMD 1.9 programmiga.

Simulatsioonist saadud trajektoorfailidest arvutati osakestevahelised paarkorrelatsiooni radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF), mis toimus GROMACS-is oleva funktsiooni kaudu. RDF-ide arvutamise vörrand (1) on järgmine:

$$g(r) = 4\pi r^2 \rho(r) dr \quad (1)$$

RDF-ide arvutamisel võeti tsentraalseks osakeseks EtOAc molekul ning vaadeldi temaga paarkorrelatsioonis olevate vee ja kaassolvendi molekulide vahelisi interaktsioone.

RDF-ide integreerimisel valitud kaugusele (r) saadi koordinatsiooniarsvud (CN), mis vastavad molekulide arsrule sfääris raadiusega r . CN arvutamine toimus GROMACS-i paketi automaatselt vörrandi (2) abil.

$$CN = \int_0^R 4\pi r^2 \rho_b g_{ab}(r) dr \quad (2)$$

5. Tulemused ja arutelu

5.1. Modelreaktsiooni kineetilised mõõtmised

Käesolevas töös määrati mudelestri 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kiiruskonstandid vesi-MeOH, vesi-EtOH ja vesi-MeCN solventsegudes laias kaassolvendi vahemikus. Vesi-EtOH segudes määrati kiiruskonstandid käesoleva töö autori poolt bakalaureuse töö raames, vesi-MeOH ning vesi-MeCN reaktsioonikineetikat mõõdeti töögrupi teiste liikmete poolt [59,60]. Varasemalt spektrofotomeetriliselt kogutud algandmetele teostati selle töö raames detailne kontroll ning mõningate katsepunktide korral viidi läbi ka kordusmõõtmised. Lisaks täiendati kineetilist andmebaasi viies läbi mõõtmisi väga kõrge kaassolvendi sisaldusega. Mõõdetud reaktsioonide kiiruskonstandid vastavalt vee moolimurrule (X) on Tabelis 1.

Tabel 1. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilised andmed vesi-orgaanilistes solventsegudes.^a

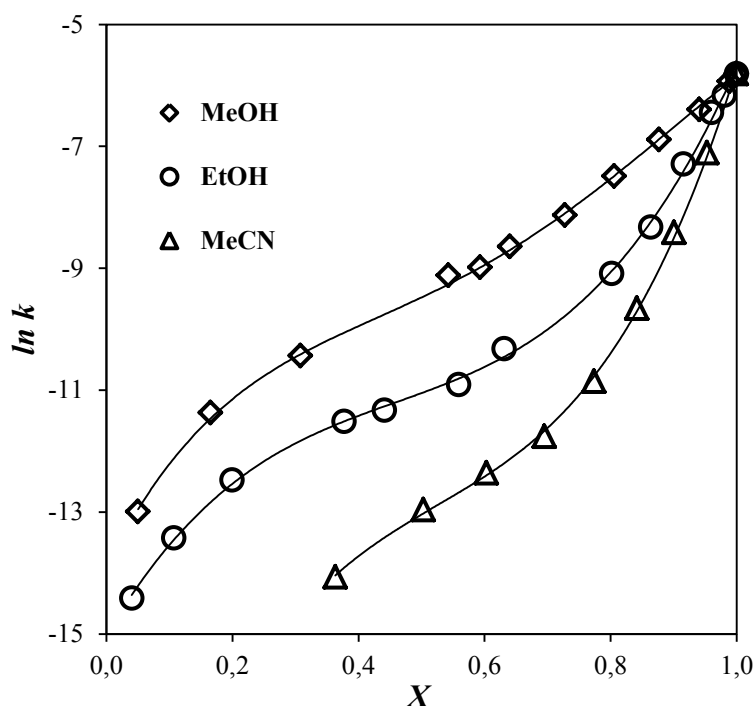
Metanool		Etanool		Atsetonitriil	
X^b	$\ln k^c$	X	$\ln k$	X	$\ln k$
0	-5,81	0	-5,81	0	-5,81
0,989	-5,94	0,981	-6,16	0,953	-7,10
0,941	-6,40	0,960	-6,44	0,901	-8,41
0,877	-6,89	0,915	-7,29	0,842	-9,66
0,806	-7,49	0,864	-8,33	0,774	-10,86
0,728	-8,13	0,802	-9,09	0,695	-11,76
0,640	-8,64	0,631	-10,32	0,603	-12,36
0,593	-8,99	0,559	-10,91	0,503	-12,96
0,543	-9,12	0,441	-11,33	0,363	-14,07
0,308	-10,43	0,377	-11,51		
0,165	-11,37	0,199	-12,47		
0,050	-12,99	0,107	-13,42		
		0,040	-14,41		

^aTabelis toodud andmete regressioonanalüüsi tulemused on toodud Lisades 3-5

^bVee moolimurd

^cNaturaallogaritm pseudo-esimest järku kiiruskonstandist

Kineetiliste andmete analüüs näitab, et kõikide vesi-kaassolvent segude korral väheneb hüdroolüüsireaktsiooni kiirus märgatavalt juba väikese kaassolvendi lisandi juuresolekul. Kaassolvendi hulga suurenemisel ja vee hulga vähenemisel jätkab reaktsioonikiirus drastilist langust. Kõige märkimisväärselt on reaktsioonikiiruse langus vesi-MeCN segudes, kus reaktsioonikiirus on juba $X \sim 0,9$ vee moolimurru juures ligikaudu kolm suurusjärku aeglasem kui puhtas vees. Näiteks vesi-MeOH, vesi-EtOH ja vesi-MeCN segudes on vee moolimurdudel 0,308, 0,377 ja 0,363 vastavad $\ln k$ väärtused -10,43, -11,51 ja -14,07. Kineetilistest andmetest selgus, et mudelestri 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdroolüüs on kõige kiirem vesi-MeOH ning kõige aeglasem vesi-MeCN segudes kogu mõõdetud segukoostiste ulatuses. Reaktsioonivõime muutuse piltlikustamiseks on koostatud Joonis 1, kus $\ln k$ on pandud vastamisi vee moolimurruga X .



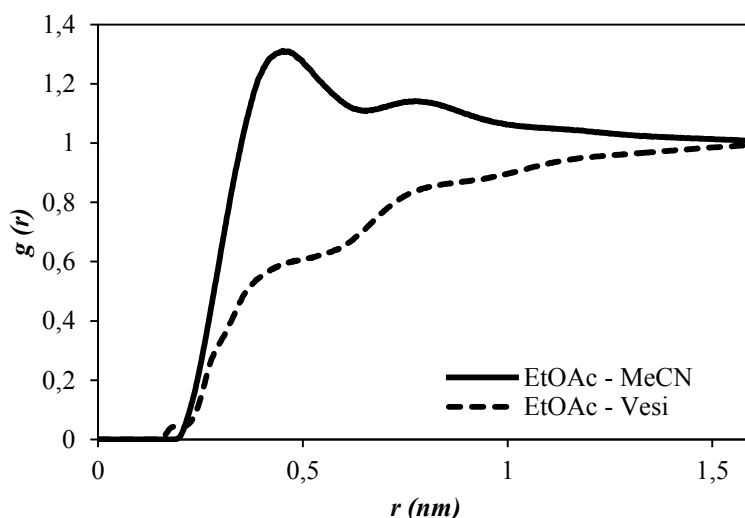
Joonis 1. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdroolüüsi pseudo-esimest järku kiiruskonstantide naturaalogaritmi sõltuvus vee moolimurrust kontsentratsioonist vesi-MeOH, vesi-EtOH ja vesi-MeCN solventsegudes temperatuuril 25 °C .

5.2. Molekulaardünaamilised simulatsioonid vesi-kaassolvendi süsteemidega

MD simulatsioonid teostati EtOAc-MeOH-Vesi, EtOAc-EtOH-Vesi ja EtOAc-MeCN-Vesi süsteemidega, mis sisaldasid 2500 molekuli. EtOAc-MeOH-Vesi süsteemid sisaldasid 1

EtOAc molekuli ning EtOAc-EtOH-Vesi ja EtOAc-MeCN-Vesi süsteemides oli 10 EtOAc molekuli. Simulatsioonisüsteemide loetelu on toodud Lisas 1.

Kõikide teostatud MD simulatsioonide korral arvutati süsteemidele radiaalsed jaotusfunktsioonid (RDF) EtOAc-kaassolvent ning EtOAc-vesi interaktsioonide kohta. RDF-ide arvutamisel võeti keskseks osakeseks EtOAc ning vaadeldi tema ümber leiduva kaassolvendi ja vee jaotust. Joonisel 2 on toodud näitena üks vesi-MeCN süsteemile koostatud EtOAc-MeCN ning EtOAc-vesi RDF-ide võrdlus.



Joonis 2. Radiaalsed molekul-molekul jaotusfunktsioonid etüülatsetaadi molekuli ja atsetonitriili molekulide (EtOAc-MeCN, pidevjoon) ja etüülatsetaadi molekuli ja veemolekulide vahel (EtOAc-Vesi, katkendlik joon) süsteemile, mis sisaldas 750 MeCN molekuli, 1740 vee molekuli ning 10 EtOAc molekuli.

Jooniselt 2 on näha, et EtOAc-kaassolvendi RDF on intensiivsem kui EtOAc-vesi RDF. See viitab asjaolule, et esineb EtOAc molekuli eelissolvateerimine kaassolvendi poolt. Jaotusfunktsioonide uurimisel selgus, et kõikides süsteemides esineb EtOAc molekuli eelissolvateerimine kaassolvendi molekulide poolt. Leiti, et isegi väikese kaassolvendi hulga juures on EtOAc kaassolvendi poolt eelissolvateeritud.

Solvendi molekulide jaotust ümber estri saab kvantitatiivselt kirjeldada koordinatsiooni arvudega (CN), mis leitakse RDF-ide integreerimisel mingi valitud kauguseni. Enamasti arvutatakse CN-d kaassolvendi RDF-i integreerimisel esimese miinimumini, mida loetakse siis esimeseks solvaatkatteks [4,41]. Väikese kaassolvendi sisaldusega süsteemide puhul oli kaassolvendi RDF-lt raske esimest miinimumi määrata (Lisa 6). Kuid 750 kuni 2250

kaassolvendi molekuli sisaldavate süsteemide korral oli see leitav. Kõigi kaassolventide korral osutus RDF-ide esimese miinimumi kauguseks 0,64 nm. Kaassolvendi RDF-i esimene miinimum on kergesti identifitseeritav ka Joonisel 2. Antud töös teeme lähenduse, et ka süsteemides, kus üheselt miinimumi määramine ei ole võimalik, integreeritakse samuti kauguseni 0,64 nm.

Tabel 2. *CN* väärtused esimeses solvaatkattes, mille kauguseks on EtOAc-kaassolvent RDF-ide esimene miinimum (0,64 nm). *X* on süsteemile vastav vee moolimurd.

<i>X</i>	Metanool		Etanool		Atsetonitril	
	<i>CN(MeOH)</i>	<i>CN(H₂O)</i>	<i>CN(EtOH)</i>	<i>CN(H₂O)</i>	<i>CN(MeCN)</i>	<i>CN(H₂O)</i>
0,98			0,74	28,39	1,23	26,26
0,96			1,49	26	2,41	24,08
0,94			2,32	21,9	3,3	21,58
0,92			2,87	21,2	4,17	19,08
0,9	3,38	23,68	3,82	18,72	4,68	18,63
0,85			4,95	14,29	6,23	14,45
0,8	5,9	17,88	5,81	12,86	7,37	11,6
0,75			6,35	10,28	8,04	9,98
0,7	7,3	13,91	7,04	8,93	8,69	8,62
0,6	8,47	10,25	7,62	6,92	9,49	6,49
0,5	9,34	6,87	8,12	5,55	10,17	5,05
0,4	9,45	5,34	8,6	3,84	10,61	3,86
0,3	9,69	3,068	8,94	2,67	11,12	2,62
0,2	9,93	1,87	9,27	1,71	11,41	1,81
0,1	9,94	1,02	9,44	0,91	11,83	0,77

Substraadi solventkihi koostise iseloomustamiseks määrati suuruse X^* , mida defineeritakse vee fraktsioonina EtOAc esimeses solvaatkihis:

$$X^* = \frac{CN(vesi)}{CN(kaassolvent) + CN(vesi)},$$

kus $CN(vesi)$ tähistab vee koordinatsiooniarvu ehk vee molekulide arvu EtOAc esimeses solvaatkihis ja $CN(kaassolvent)$ kaassolvendi koordinatsiooniarvu. Kuna estri pH-st sõltumatu

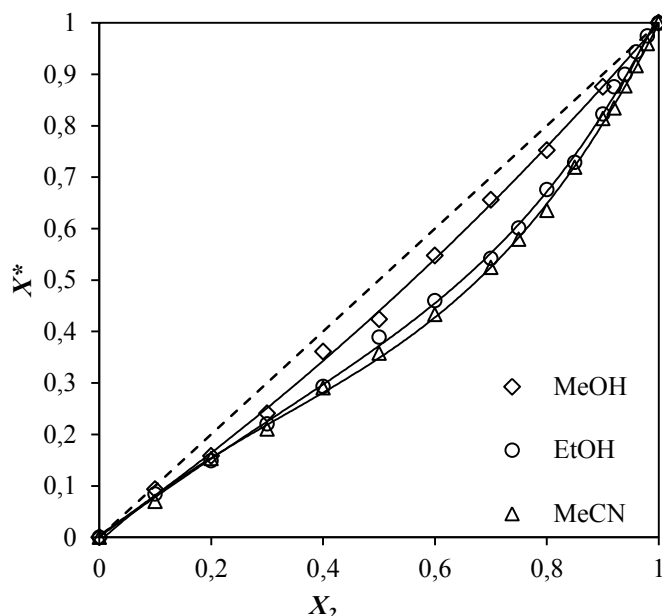
hüdrolüüsi reagentiks on vesi, on mõistlik vaadata solvatatsiooni vee fraktsiooni kaudu. Arvutatud X^* -d on esitatud Tabelis 3.

Tabel 3. MD simulatsioonide andmetest arvutatud vee fraktsioon (X^*) EtOAc- esimeses solvaatkattes.

X	Metanool	Etanool	Atsetonitriil
	X^*	X^*	X^*
0,98		0,975	0,962
0,96		0,946	0,923
0,94		0,904	0,887
0,92		0,881	0,846
0,9	0,875	0,830	0,827
0,85		0,743	0,735
0,8	0,752	0,689	0,654
0,75		0,618	0,598
0,7	0,656	0,559	0,543
0,6	0,547	0,476	0,451
0,5	0,424	0,406	0,373
0,4	0,361	0,309	0,304
0,3	0,240	0,230	0,220
0,2	0,158	0,155	0,160
0,1	0,093	0,088	0,072

Simulatsiooniandmetest saadud X^* väärtused kajastavad vee fraktsiooni EtOAc esimeses solvaatkattes. Tabelis 3 olevate X^* suuruste võrdlemisel tuleb tähele panna, et mida suurem on hälbumine X -st ehk kogul ahuse vee fraktsiooni väärtustest, seda vähem vett on solvaatkattes ning seda suurem on eelissolvatatsioon kaassolvendi poolt. Estri eelissolvatatsiooni kaassolvendi poolt näitasid samuti RDF-d, samas arvutatud X^* väärtused näitavad numbriliselt kuidas eelissolvatatsioon uuritud süsteemides erineb. Tabelis 3 toodud andmetest on näha, et EtOAc tugevamalt eelissolvateeritud kaassolvendi poolt vesi-MeCN segudes ning vähem vesi-MeOH süsteemide korral.

Piltlikustamaks veelkord segudes esinevat eelissolvatatsiooni on Joonisel 3 pandud vastamisi X^* ehk vee fraktsioon estri solvaatkattes ning X ehk vee fraktsioon kogu MeOH, EtOH ja MeCN vesisegudes. X^* väärtused estri solvaatkattes kahanevad koos vee fraktsiooni vähenemisega ehk kaassolvendi hulga kasvuga kogu lahuses. Selgesti on näha, et eelissolvatatsioon MeOH poolt on väiksem kui EtOH ja MeCN korral.

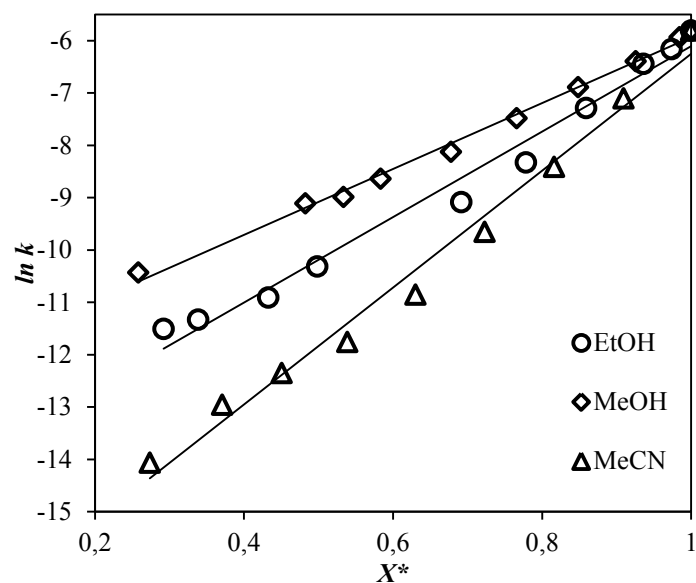


Joonis 3. Vee fraktsiooni (X^*) estri molekuli solvaatkattes sõltuvus kogu süsteemi vee moolimurrust (X) vesi-MeOH, vesi-EtOH ja vesi-MeCN süsteemide korral. Punktiirjoon kirjeldab juhtu kui eelissolvatatsiooni ei oleks

5.3. Reaktsioonivõime ja solvatatsiooni sidumine

Toomaks kokku reaktsioonivõime eksperimentaalsed andmed ja MD simulatsiooni tulemused kasutame arvutatud estri solvaatkatte vee fraktsioone X^* . Kuna reagentide solvaatkatte koostis on tasakaalus kogu lahusega, siis peaksid X^* -de muutused peegeldama samuti muutusi reaktsioonivõimes.

Joonisel 4 on vastakuti pandud kineetilistest mõõtmistest saadud mudelesti reaktsioonivõime ($\ln k$) ning MD simulatsioonidest saadud estri solvaatkatte vee fraktsioon X^* täpselt samadel vee moolimurdudel erinevate kaassolventsegude korral ja Tabelis 4 on esitatud vastavad regressioonanalüüsi tulemused



Joonis 4. Reaktsioonivõime ($\ln k$) ja estri solvaatkhi vee fraktsiooni (X^*) vaheline sõltuvus erinevate vesi-orgaaniliste solventsegusüsteemide korral

Joonisel 4 on näha, et ootamatult eksisteerivad suhteliselt head lineaarsed sõltuvused eksperimentaalsete andmete $\ln k$ ning X^* väärtuste vahel ning seda väga laias kaassolvendi sisalduse vahemikus (puhtast veest kuni 80 kaassolvendi massi%-ni). Siinkohal on oluline rõhutada, nagu näha Jooniselt 1, on reaktsiooni kiiruskonstandid sõltuvad segu koostisest mittelineaarselt kõikide vesi-kaasolventi segudes.

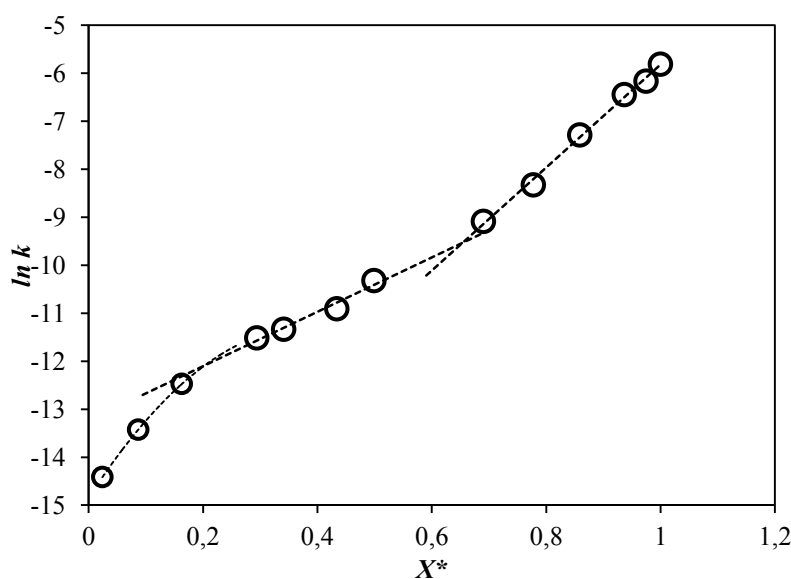
Tabel 4. Reaktsioonivõime ($\ln k$) ja estri solvaatkatte vee fraktsiooni (X^*) vastandamisest saadud sõltuvuste regressioonanalüüsi andmed.

Kaassolvent	Funktsiooni tõus	Andmepunktide arv	Korrelatsiooni-koefitsient, R^2	Kaassolvendi sisaldus, massi% / mol%
Metanool	$6,30 \pm 0,16$	12	0,994	0-80,5 / 0-0,7
Etanool	$8,16 \pm 0,37$	13	0,983	0-81 / 0-0,7
Atsetonitriil	$11,17 \pm 0,50$	9	0,986	0-80 / 0-0,7

Meie vaitud mudelreaktsiooni ehk pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reagentiks on vesi ning töös näitasime, et reaktsioonikiirus sõltub lineaarselt vee fraktsioonist substraadi esimeses solvaatkattes. Kuigi substraadi solvaatkate on tasakaalus kogu lahusega, eksisteerib reaktsioonivõime lineaarne sõltuvus just solvaatkatte vee fraktsiooniga, mitte kogu lahuse vee moolimurruga.

Enamasti on kirjeldatud reaktsioonivõimet segasolventides multiparameetriliste korrellatsioonivõrranditega [6], kuid mitmetel juhtudel ei ole selline lähenemisviis andnud reaktsioonivõime ($\ln k$) ning solvendi parameetrite vastandamisel rahuldavat tulemust [18]. Üllatavalt oleme antud töös aga sidunud reaktsioonivõime ja solvatatsiooni vägagi lihtsalt, kasutades reaktsioonivõime kirjeldamiseks nendes solventsegudes ainult ühte muutujat, milleks on vee fraktsioon estri esimeses solvaatkattes (X^*).

Kuigi statistiliselt on $\ln k$ ja X^* vägagi heas lineaarses sõltuvuses, siis detailsemal uurimisel leidub veel huvitavat informatsiooni. Nimelt on näha, et kogu kontsentratsioonivahemiku käsitlemisel eksisteerivad $\ln k$ v. X^* sõltuvuses erinevad piirkonnad. Kuna see tuleb paremini esile just vesi-EtOH segudes lorralt siis vaatame seda lähemalt. Joonisel 5 on näha, et $\ln k$ ja X^* sõltuvustel vesi-EtOH segudes eksisteerivad kolm piirkonda. Nimetame neid veerikaspiirkond vahemikus ($X^* 1,0 \sim 0,7$), kaassolvendirikas piirkond ($X^* \sim 0,7 \sim 0,3$) ning kolmas ehk väga veevaene piirkond alates vee fraktsioonist (X^*) alla 0,3.



Joonis 5. 4-MPDCA hüdrolüüsi kineetilised andmed ($\ln k$) vs. vee fraktsioon estri esimeses solvaatkattes (X^*) vesi-EtOH segudes.

Taoliste piirkondade esinemine viitab asjaolule, et on võimalik, et veerikkas alas ei ole kaassolvendi järgi solvaatkatte raadiuse määratlemine võib-olla õigustatud, kuna seal on kaassolventi väga vähe, ning kaugust tuleks ehk määrata hoopis vee radiaalse jaotusfunktsiooni järgi. Vee RDF-i esimeseks miinimumiks leiti 0,55 nm, mis samuti kehtis kõikide kaassolventsüsteemide korral (**Lisa 7**). Kõikide süsteemide korral arvutati uued CN-d integreerides vastavaid RDF-e raadiuseni 0,55 nm ja vastavaid CN-d kasutati X^* leidmiseks. Seejärel võrreldes veerikkas piirkonnas ($X = 1-0,7$) omavahel sõltuvusi, mis saadi $\ln k$ ja kahel erineval kaugusel (0,55 ja 0,64 nm) leitud X^* vastandamisel. Leiti, et need sõltuvused veerikkas piirkonnas sisuliselt ei erinenud. Seega võib ka veerikkas alas $\ln k$ ja X^* sõltuvuste kirjeldamiseks kasutada lähendusena kaassolvendi RDF-idelt saadud esimese miinimumi kaugust 0,64 nm.

Vaatleme lähemalt neid leitud piirkondi (Joonis 5) Kõigepealt vaatame veerikast ja kaassolvendirikast piirkonda, kolmandat piirkonda käsitleme hiljem. Joonisel 5 on näha, et vesi-EtOH süsteemis esineb veerikka ja kaassolvendirikka piirkonna üleminek, mis on $X^* \sim 0,7$ juures. Sellele alale vastav kogu lahuse vee moolimurd X jääb $\sim 0,7-0,8$ vahemikku (vt Tabel 3). Erinevate füüsikaliste meetodite abil on kirjeldatud vesi-orgaaniliste solventsegude struktuuri ning on näidatud, et need struktuurid muutuvad segudes kaassolvendi hulga varieerimisel [15-21]. Vesi- EtOH solventsegude korral on leitud, et just 0,7-0,8 vee moolimurrul toimuvad drastilised struktuuri muutused nendes segudes [21] ja huvitaval kombel see sama ala kus toimub üleminek veerikkast kaassolvendirikkasse piirkonda.

Vesi-MeOH segude korral on keeruline näha kahe esimese piirkonna teket, kuid vesi-MeCN korral võib selle samuti leida. Kahe piirkonna ülemineku ala $\ln k$ vs. X^* sõltuvustel vesi-MeCN korral on vee moolimurrul $X=0,7 \sim 0,6$, mis kattub jällegi füüsikaliste meetoditega leitud binaarse segu suuremate struktuuriliste muutuste alaga [20].

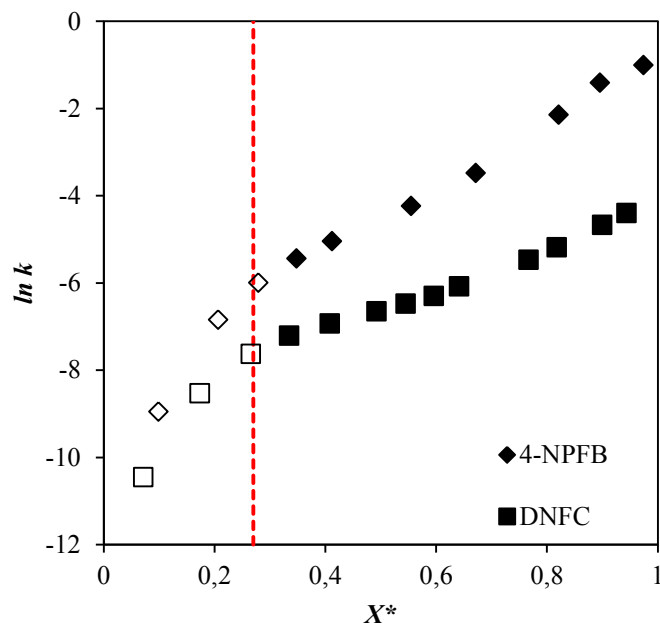
Huvitaval kombel langevad käesolevas töös uuritud süsteemides $\ln k$ ja X^* sõltuvuste muutuste piirkonnad kokku eksperimentaalselt leitud struktuurimuutuste piirkondadega.

Kolmandas ehk väga veevaeses piirkonnas, mis jääb $\sim 0,3-0,2$ vee moolimurrust allapoole, toimub drastiline hüdrolüüsi kiiruse langus. Kõnealuses piirkonnas on vett väga vähe ning kõikide segude puhul ka $\ln k$ väärtused tunduvalt madalamad.

Vesi-MeCN segude puhul ei olnud katsepunktide puudumise tõttu võimalik näha, kas toimub $0,3 X$ juures samasugune $\ln k$ järsk langus nagu seda oli vesi-MeOH ja vesi-EtOH korral. Nimelt on töös kasutatud mudelestri 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüs väga aeglane nii suurtel MeCN sisaldustel. Juba viimase punkti korral mida mõõdeti ($X 0,363$, mis MeCN ~80massi%) oli reaktsiooni poolestusaeg üle 10 päeva. Võttes arvesse MeOH ja EtOH aeglasemates punktides reaktsiooni poolestusajad, siis hinnanguliselt oleks väga veevaeses piirkonnas (MeCN sisaldus ~95 massi%) reaktsiooni poolestusaeg umbes 800 päeva. Seetõttu leiti, et kõrgema kaassolvendi sisaldusega punktides hüdrolüüsikineetika on mõõtmise ebaotstarbekas.

Kirjanduses on aga vesi-MeCN solventsegudes laias kaassolvendi vahemikus pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kiirust mõõtnud El Seoud *et al.* ning seda kahe teise, 4-NPFB ja DNFC, mudelestri [9]. Nende estritega oli võimalik neil määrata kineetikat ka kõrge MeCN sisaldusega segudes, sest 4-NPFB ja DNFC pH-st sõltumatud hüdrolüüsid on tunduvalt kiiremad kui 4-MPDCA hüdrolüüs. Kuna töös kasutatud mudelestri 4-MPDCA reaktsioonivõime sidumisel MD simulatsioonidest saadud solvatatsiooniga saadi statistiliselt rahuldavad lineaarsed sõltuvused, otsustati seda lähenemist proovida ka kirjandusest saadud kineetika andmetega. Vastavate hüdrolüüsi reaktsioonide kiiruskonstandid vastandati MD simulatsioonidest leitud vee fraktsiooniga EtOAc-i solvaatkattes (X^*) EtOAc-vesi-MeCN süsteemides (Joonis 6).

Üllatavalt andsid 4-NPFB ja DNFC hüdrolüüsi kineetika andmed ja MD simulatsioonidest saadud X^* väärtused sarnased tulemused nagu antud töös MeOH ja EtOH sisaldavate süsteemide korral. Eksisteerib suur lineaarse sõltuvuse piirkond väga laias MeCN sisalduseni. Väikestel vee hulkade juures (kogu lahuse vee moolimurd $X < 0,3$) toimub drastiline kiiruse langus. Simulatsioonidest arvutatud CN-id vihjavad siin asjaolule, et soovaatkattes on vett väga vähe (Tabel 2). On väga huvitav, et selles murdepunktis ($X < 0,3$) on vee koordinatsiooninumbri CN kolm või alla selle kõigi kaassolventide korral.



Joonis 6. 4-NPFB ja DNFC pH-st sõltumatu hüdrolüüside kiiruskonstantide naturaallogaritmiliste väärtuste ($\ln k$) [9] sõltuvus MD simulatsioonidest arvatud EtOAc soovaatkatte vee fraktsioonist (X^*) vesi-MeCN solventsegudes.

Käesoleva töö üks eeldusi oli, et tõenäoliselt toimub pH-st sõltumatu hüdrolüüsi reaktsioon kooskõlareaktsiooni mehhanismi järgi, mis läheb üle kahte või kolme vee molekuli sisaldava tsüklilise siirdeoleku. Seega, kui lahuses on vett vähe võib tekkida vee puudujääk ja kiirus langeb. Käesoleva töö tulemused annavad nagu kaudselt kinnitust pakutud reaktsioonimehhanismi paika pidavusest.

5.4. Reaktsioonivõime erinevates vesi-kaassolvent segudes

Selgus, et reaktsioonivõime ($\ln k$) ja substraadi soovaatkatte vee fraktsiooni (X^*) vahel eksisteerib üldjoontes väga hea lineaarne sõltuvus laias kaassolvendi hulga vahemikus. On selge, et reaktsioonikiirus langeb vee hulga kahanedes, kuid kaassolvendi mõju reaktsioonivõimele ei saa ignoreerida.

MeOH ja EtOH on kaks väga levinud solventi, mille molekulid koosnevad alküülrühmast ning hüdroksüülrühmast – MeOH korral on alküülrühmaks metüül- ning EtOH korral etüülrühm. Tegemist on solventidega, mis on võimelised andma vesiniksidemeid ning on seetõttu ka vees hästi lahustuvad. Tabelis 3 on toodud X^* väärtused näitasid EtOAc eelissolvatatsiooni kaassolventide poolt ning EtOH solvateerib tugevamalt kui MeOH. Viimast kajastas ka Joonis 3, kus näidati graafiliselt X^* hälbumist ideaaljuhust ehk kogu

lahuse moolimurrust X . Näiteks X 0,8 juures on X^* väärtused vastavalt MeOH korral 0,752 ja EtOH korral 0,689 ning sama X juures on vastavad $\ln k$ väärtused -7,49 ja -9,09. See tähendab, et kogu lahusega võrreldes on MeOH segude puhul estri solvaatkattes vee fraktsioon suurem kui EtOH segude puhul ning reaktsioonikiirus ~1,5 suurusjärku kiirem.

On selge, et EtOAc on suhteliselt hüdrofoobne ning ka solventide MeOH ja EtOH hüdrofoobsus kasvab reas MeOH, EtOH alküülrühma kasvamise tõttu (metüül vs etüül). Seetõttu võib eeldada et solventsegus interakteeruvad kaassolvendi molekulid substraadiga ning mida hüdrofoobsem on kaassolvendi molekul, seda tugevam see interaktsioon tõenäoliselt on. Sellest jäeldub, et kui hüdrofoobne kaassolvent on substraadile väga lähedal, on vesi sealt lähiümbrusest eemale surutud. Vesi-MeOH ja vesi-EtOH segudes võib kiiruste erinevuse põhjuseks seetõttu olla just nimelt MeOH ja EtOH hüdrofoobsuste erinevus ning sellest tulenev substraadi tugevam eelissolvatatsioon ning vee vähesus EtOH vesilahuses võrreldes MeOH vesilahustega, mis omakorda viib reaktsioonikiiruse languseni.

Võrreldes aga eelissolvatatsiooni ehk X^* väärtusi (Tabel 3) EtOH ja MeCN vahel, on näha, et X^* väärtused on küllaltki lähedased. Näiteks on X 0,4 juures EtOH korral X^* väärtus 0,309 ja MeCN korral 0,304 ning vastavad $\ln k$ väärtused -11,51 ja -14,07. Võrdluses on näha, et kuigi vee fraktsioon solvaatkattes on mõlema kaassolventsüsteemi korral väga lähedane on siiski kineetikast saadud reaktsioonikiiruste erinevus ~2,5 suurusjärku.

Kuna reaktsiooni siirdeolek on eelduslikult kõikide töös käsitletud solventsegude korral sama, kuid reaktsioonikiirustes on suured erinevused, siis termodünaamiliselt lähenedes peaks kiiruste erinevus peituma algoleku stabilisatsioonis. Teadaolevalt on vesi väga kõrgelt struktureeritud ning lisandite viimisel vette seda struktuuri rikutakse. Viies vesiniksidemeid mitte-moodustava MeCN vette, toimub järk järguline MeCN molekulide vee tihedasse struktuuri implementeerimine ning vee molekulide reorganiseerumine ümber MeCN molekulide. Vesi on aga teadaolevalt väga tugevalt struktureeritud ning säilitab MeCN lisamisel oma jäiga struktuuri. Seega on tõenäoliselt vesi-MeCN segus substraadid hästi stabiliseeritud ning reaktsioonikiirus ka seetõttu aeglasem. EtOH on aga võimeline andma vesiniksidemeid, mistõttu tema vette viimisel on tõenäoline, et lõhutakse vee jäika struktuuri ning toimub uut tüüpi segastruktuuride moodustumine. Need kõrgema energiaga ebastabiilsed struktuurid aga omakorda destabiliseerivad substraadi algolekut ning seepärast on tõenäoliselt

vesi-EtOH segus pH-st sõltumatu hüdrolyüsi reaktsioonikiirus suurem kui rohkem stabiliseeritud algolekuga vesi-MeCN segudes.

6. Kokkuvõte

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on uurida kuidas reaktsioonivõime on seotud solvendikoostisega. Reaktsioonivõime määramiseks viidi läbi mudelestri 4-metoksüfenüül-2,2-dikloroatsetaadi pH-st sõltumatu hüdroolüüsi kineetilised uuringud laias kaassolvendi vahemikus vesi-MeOH, vesi-EtOH ning vesi-MeCN solventsegudes. Kineetiliste andmete analüüsist leiti, et kaassolvendi lisades langeb reaktsioonikiirus väga drastiliselt ning languse intensiivsus kasvab reas MeOH, EtOH, MeCN.

On teada, et reagentide solvatatsioon on nende reaktsioonivõime seisukohast üheks olulisemaks faktoriks. Samal ajal on kogu lahusega tasakaalus ka substraadi solvatatsioon, misõttu on oluline ka viimast uurida.

Solvatatsiooni uurimiseks rakendati molekulaardünaamiliste simulatsioonide (MD) meetodit, mis võimaldab uurida substraatide solvatatsiooni molekulaarsel tasandil. MD simulatsioonides kasutati mudelestrina etüülatsetaati (EtOAc), mis viidi samadesse vesi-kaassolvent segudesse, millega viidi läbi kineetilised mõõtmised, ning vaadeldi vastavates süsteemides EtOAc solvatatsiooni.

Vastandades reaktsioonivõime ning solvatatsiooni, leiti, et kõikide solventsegude puhul eksisteerib laias kaassolvendi vahemikus lineaarne sõltuvus. Sellisel viisil on võimalik ühe lihtsa parameetri abil, milleks on vee fraktsioon esimeses solvaatkattes, kirjeldada reaktsioonivõimet nendes vesi-orgaanilistes solventsegudes.

Reaktsioonikiiruste erinevusi erinevate kaassolventide korral seletati substraadi solvaatkihi struktuuri erinevusega, mis omakorda mõjutab algoleku stabilisatsiooni.

7. Summary

Reactivity in water-organic binary mixtures considered at molecular level

Water-organic binary solvents have been in everyday use in industrial and laboratory practices for decades. Although, influence of binary solvents on reactivity has been of great interest, to this day there is no unified understanding of the solvent effects of these complex water-organic solvent mixtures.

In the aspect of reactivity, reagent solvation is clearly one of the most important factors. It is widely known that the solvation is also in equilibrium with bulk solution. Therefore, it is of great importance to investigate relationships between reactivity and solvation.

In this work, we have employed molecular dynamics (MD) simulations in order to study substrate solvation on a molecular level, which assisted us in plotting solvation against reactivity.

MD simulations were carried out with model ester in various water-organic solvent systems. The results yielded us valuable information of substrate solvation, showing that the substrate is preferentially solvated in every case.

Kinetic data of 4-methoxy dichloroacetate (4-MPDCA) was measured in large range of solvent composition in same co-solvent mixtures as MD simulations were carried out.

Surprisingly, linear relationships were found by plotting solvation and reactivity. Generally, solvent effects in binary solvents have been described by empirical multiparameter correlation equations. In this work we showed, that over a large range of the solvent composition, the solvent effect on the reactivity can be expressed using a simple linear function.

8. Kasutatud kirjanduse loetelu

- (1) Lindström, M. (Ed.). *Organic Reactions in Water: Principle, Strategies and Applications*. Blackwell Publishers: Oxford, **2007**.
- (2) Marcus, Y. *Solvent Mixtures - Properties and Selective Solvation*. Marckel Dekker, Inc: New York, **2002**.
- (3) El Seoud, O.A. Understanding Solvation. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 697–707.
- (4) Takamuku, T.; Tanaka, M.; Sako, T.; Shimomura, T.; Fujii K.; Kanzaki, R.; Takeuchi, M. Solvation of the Amphiphilic Diol Molecule in Aliphatic Alcohol-Water and Fluorinated Alcohol-Water Solutions. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, 114, 4252–4260.
- (5) Marcus, Y. The structure of and interactions in binary acetonitrile + water mixtures. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1072-1085.
- (6) Reichardt, C.; Welyon, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, 4th Ed.* Wiley-VCH: Weinheim, **2011**.
- (7) Franks, F; Ives, D.J.G. The structural properties of alcohol-water mixtures. *Q.Rev.Chem.Soc.* **1996**, 20, 1-44.
- (8) Otto, S.; Engberts, J.B.F.N. Hydrophobic Interactions and Chemical Reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2809–2820.
- (9) El Seoud, O.A.; Siviero, F. Kinetics of the pH-Independent Hydrolyses of 4-Nitrophenyl Chloroformate and 4-Nitrophenyl Heptafluorobutyrate in Water-Acetonitrile Mixtures: Consequences of Solvent Composition and Ester Hydrophobicity. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 793-802.
- (10) Rispens, T.; Caballeiro-Lago, C.; Engberts, J.B.F.N. Kinetics of Hydrolysis of 4- Methoxyphenyl-2,2-Dichloro Ethanoate in Binary Water-Cosolvent Mixtures; The Role of Solvent Activity and Solute-Solute Interactions. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 597–602.
- (11) Rispens, T.; Engberts, J.B.F.N. Cycloadditions in mixed aqueous solvents: the role of the water concentration. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725–736.
- (12) Blokzijl, W.; Engberts, J.B.F.N.; Jager, J., Blandamer, M.J. Description of Solvent Dependence of Rate Constants in Terms of Pairwise Group Gibbs Function Interaction Parameters. Medium Effects for Hydrolysis of p -Methoxyphenyl Dichloroacetate in Aqueous Solutions Containing Urea and Alkyl-Substituted Ureas. *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 6022–6027.

- (13) Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Engberts, J. B. F. N.; Warrick, P. Analysis of kinetic data for reactions in binary aqueous mixtures using Kirkwood-Buff integral functions characterizing preferential solvation. *J. Mol. Liq.* **1992**, 52, 15-39.
- (14) Toal, S.; Amidi, O.; Schweitzer-Stenner, R. Conformational Changes of Trialanine Induced by Direct Interactions between Alanine Residues and Alcohols in Binary Mixtures of Water with Glycerol and Ethanol. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12728– 12739.
- (15) Nishi, N.; Takahashi, S.; Matsumoto, M.; Tanaka, A.; Muraya, K.; Takamuku, T.; Yamaguchi, T. Hydrogen-bonded cluster formation and hydrophobic solute association in aqueous solutions of ethanol. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 462–468.
- (16) Dixit, S.; Crain, J.; Poon, W. C. K.; Finney, J. L.; Soper, A. K. Molecular Segregation Observed in a Concentrated Alcohol-Water Solution. *Nature*. **2002**, 416, 829-832.
- (17) Wakisaka, K.; Matura, J. Microheterogeneity of Ethanol-Water Binary Mixtures Observed at the Cluster Level. *J. Mol. Liq.* **2006**, 129, 25-32.
- (18) Guo, J.-H.; Luo, Y.; Augustsson, A.; Kashtanov, S.; Rubensson, J.-E.; Shuh, D. K.; Ågren, H.; Nordgren, J. Molecular Structure of Alcohol-Water Mixtures. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, 91, 157401-157404.
- (19) Liu, Y.; Luo, X.; Shen, Z.; Lu J.; Ni, X. Studies on Molecular Structure of EthanolWater Clusters by Fluorescence Spectroscopy. *Optical Review*. **2006**, 13, 303-307.
- (20) Takamuku, T; Noguchi, Y; Nakano, M; Matsugami, M; Iwase, H; Otomo, T. Microinhomogeneity for Aqueous Mixtures of Water-miscible Organic Solvents. *J. Ceram. Soc. Jap.* **2007**, 115, 12, 861-866.
- (21) Yoshida, K; Kitajo, A; Yamaguchi, T. ¹⁷O NMR relaxation study of dynamics of water molecules in aqueous mixtures of methanol, ethanol, and 1-propanol over a temperature range 283–403 K. *J. Mol. Liq.* **2006**, 125, 157-163.
- (22) Hu, N.; Wu, D.; Cross, K.; Burikov, S.; Dolenko, T.; Patsaeva, S.; Schaefer, D. W. Structurability: A Collective Measure of the Structural Differences in Vodkas. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 57, 7394-7401.
- (23) Hu, N.; Schaefer, D. W. Identification of Ethanol Hydrate Complexes by Multivariate Curve Resolution Analysis of Radial Distribution Functions. *J. Mol. Liq.* **2011**, 159, 189- 195.
- (24) Hu, N.; Schaefer, D. W. Effect of Impurity Compounds on Ethanol Hydration. *J. Mol. Liq.* **2010**, 155, 29-36.

- (25) Marcus, Y. Solvent Mixtures - Properties and Selective Solvation. Marcel Dekker, Inc: New York, 2002, Peatükk 5, 180-239.
- (26) Connors, K. A. The Phenomenological Theory of Solvent Effects in Mixed Solvent Systems, in Handbook of Solvents (Ed. G. Wypych), ChemTec Publishing, Toronto, **2001**, lk 281–303.
- (27) Silva, P. L.; Trassi, M. A. S.; Martins C. T.; El Seoud O. A. Solvatochromism in Binary Mixtures: First Report on a Solvation Free Energy Relationship between Solvent Exchange Equilibrium Constants and the Properties of the Medium. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 11, 39512–9519.
- (28) Blokzijl W.; Engberts J. B. F. N. Hydrophobic Effects. Opinions and Facts. *Angew.Chem.* **1993**, 105, 1610-1648.
- (29) Salmar, S.; Cravotto, G.; Tuulmets, A.; Hagu, H. Effect on Ultrasound on the Base Catalyzed Hydrolysis of 4-Nitrophenyl Acetate in Aqueous Ethanol. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 5817-5821.
- (30) Tuulmets, A.; Järv, J.; Salmar, S.; Cravotto, G. Ultrasonic detection of hydrophobic interactions: a quantitative approach. *J. Phys. Org. Chem.* 2008, 21, 1002-1006.
- (31) Salmar, S.; Kuznetsov, A.; Tuulmets, A.; Järv, J.; Piiskop, S. Kinetic sonication effects in light of molecular dynamics simulation of the reaction medium. *Ultrason.Sonochem*, **2013**, 20, 703–707.
- (32) Tuulmets, A.; Järv, J.; Tenno, T.; Salmar, S. Significance of Hydrophobic Interactions in Water-Organic Binary Solvents. *J. Mol. Liq.* **2009**, 148, 94-98.
- (33) Salmar, S.; Järv, J.; Tenno, T.; Tuulmets, A. Role of water in determining organic reactivity in aqueous binary solvents. *Cent. Eur. J. Chem.* **2012**, 10, 1600–1608.
- (34) Salmar, S.; Vaalma, M.; Vider, H.; Tenno, T.; Kuznetsov, A.; Järv, J.; Tuulmets, A. Reaction kinetics and solubility in water-organic binary solutions are governed by similar solvation equilibria. *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, 29, 3, 118-126.
- (35) Engbersen, J. F. J.; Engberts, J. B. F. N. Water structure and its kinetic effects on the neutral hydrolysis of two acyl activated esters. *JACS.* 1975, 97, 1563-1568.
- (36) Tuulmets, A.; Piiskop, S.; Järv, J.; Salmar, S. Sonication effects on non-radical reactions. A sonochemistry beyond the cavitation? *Ultrason. Sonochem.* **2014**, 21, 997–1001.
- (37) Piiskop, S.; Salmar, S.; Tuulmets, A.; Kuznetsov, A.; Järv, J.; Kinetic sonication effects in aqueous acetonitrile solutions. Reaction rate levelling by ultrasound. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 1414-1418.

- (38) Engberts, J. B. F. N.; Blandamer, M. J. Reactant-solute encounters in aqueous solutions studied by kinetic methods: hydration cosphere overlap and camouflage effects. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 841-846.
- (39) Gerig, J.T. Toward a Molecular Dynamics Force Field for Simulations of 40% Trifluoroethanol-Water. *J. Phys. Chem. B*, **2014**, 118, 1471–1480.
- (40) Bako, I.; Megyes, T.; Balint, S.; Grosz, T.; Chihaiia, V. Water-methanol mixtures: topology of hydrogen bonded network. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 5004-5011.
- (41) Takamuku, T.; Kumai, T.; Yoshida, K.; Yamaguchi, T.; Otomo, T. Structure and Dynamics of Halogenoethanol–Water Mixtures Studied by Large-Angle X-ray Scattering, Small-Angle Neutron Scattering, and NMR Relaxation. *J. Phys. Chem. A*. **2005**, 109, 7667-7676.
- (42) Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Model of 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-propan-2-ol for Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B*. **2001**, 105, 10967-10975.
- (43) Fioroni, M.; Burger, K.; Mark, A. E.; Roccatano, D.J. Chiral discrimination in liquid 1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. B*. **2003**, 107, 4855.
- (44) Holyoake1 J.; Sansom, M. S. P. Conformational Change in an MFS Protein: MD Simulations of LacY. *Structure*. **2003**, 7, 873-884.
- (45) Saielli G.; Bagno, A. Preferential solvation of glucose and talose in water-acetonitrile mixtures: a molecular dynamics simulation study. *J. Phys. Chem. B*, **2010**, 12, 2981- 2988.
- (46) Rispen, T.; Lensink, M. F. Berendsen, H. J. C. Engberts, J. B. F. N. Molecular Dynamics Simulation of the Effect of Hydrophobic Cosolutes on the Neutral Hydrolysis of an Activated Ester. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 5483–5488.
- (47) Venkatasubban, K. S.; Bush M.; Ross E.; Schultz, M.; Ross E.; Schultz, M.; Garza, O. Transition State Structure for the Water-Catalyzed Hydrolysis of p-Nitrophenyl Trifluoroacetate in Acetonitrile. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6115-6118.
- (48) Guthrie, P. J. Hydration of Carbonyl Compounds, an Analysis in Terms of No Barrier Theory: Prediction of Rates from Equilibrium Constants and Distortion Energies *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5529-5538.

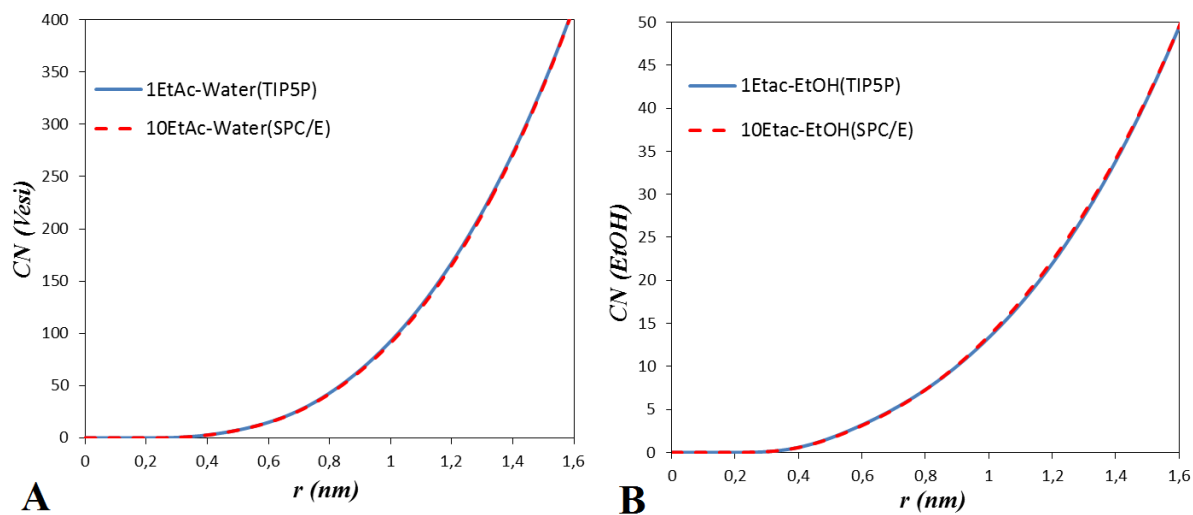
- (49) Frasson, C. M. L.; Brandao, T. A. S.; Zucco, C.; Nome, F. Solvent effect and proton inventory in the hydrolysis of p-methylphenyl trichloroacetate. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 143-147.
- (50) Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals: Fifth Edition*. Elsevier, **2003**.
- (51) Hõrak, M.; Timotheus, H.; Tuulmets, A. *Orgaanilise keemia praktikumi üldjuhend*. Tartu Riiklik Ülikool, **1985**.
- (52) Buyle, R. Activated Esters. II. Preparation and Alkaline Hydrolysis of Mono-, Di-, and Trichloroacetyl hydrazides. *Helvetica Chimica Acta*. **1964**, 47, 2449.
- (53) Rudakov, E. Differential Methods of Determination of Rate Constants of Noncomplicated Chemical Reactions. *Kinetics and Catalysis I*. **1960**, 177.
- (54) Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H.; Fraaije, J. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations. *J. Comput. Chem.* **1997**, 18, 1463-1472.
- (55) Hockney, R.W. The potential calculation and some applications. *Methods in Computational Physics*. **1970**, 9, 135–211.
- (56) Van Gunsteren, W.; Berendsen, H.; Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1990**, 29, 992-1023.
- (57) Berendsen, H.; Postma, J.; van Gunsteren, W.; DiNola, A.; Haak, J. Molecular dynamics with coupling to external bath. *J. Chem. Phys.* **1984**, 81, 3684-3690.
- (58) Parrinello, M.; Rahman, A. Polymorphic transitions in single crystals: a new molecular dynamics method. *J. App. Phys.* **1981**, 52, 7182-7190.
- (59) Pikalev, M. Estri hüdroolüüsi kineetika uurimine vesi-metanool solventsegudes. Tartu Ülikool, Bakalaureusetöö, **2013**.
- (60) Hendrikson, S. Estri hüdroolüüsi kineetika uurimine vesi-atsetonitriil solventsegudes. Tartu Ülikool, Bakalaureusetöö, **2012**.

Lisad

Lisa 1. Loetelu teostatud MD simulatsioonidest, kus $X_2(cosolv)$ on kaasolvendi järgi moolimurd kogu süsteemis ning n on süsteemis olevate molekulide arv. MeOH süsteemide puhul kasutati 1 EtOAc molekuli ning EtOH ja MeCN sisaldavates süsteemides 10 EtOAc.

$X_2(cosolv)$	Metanool		Etanool		Atsetonitriil	
	n(MeOH)	n(H ₂ O)	n(EtOH)	n(H ₂ O)	n(MeCN)	n(H ₂ O)
0,02			50	2440	50	2440
0,04			100	2390	100	2390
0,06			150	2340	150	2340
0,08			200	2290	200	2290
0,1	250	2249	250	2240	250	2240
0,15			375	2115	375	2115
0,2	500	1999	500	1990	500	1990
0,25			625	1865	625	1865
0,3	750	1749	750	1740	750	1740
0,4	1000	1499	1000	1490	1000	1490
0,5	1250	1249	1250	1240	1250	1240
0,6	1500	999	1500	990	1500	990
0,7	1750	749	1750	740	1750	740
0,8	2000	499	2000	490	2000	490
0,9	2250	249	2250	240	2250	240

Lisa 5. Radiaalsetest molekul-molekul jaotusfunktsioonidest arvatud koordinatsiooni- arvud etüülatsetaadi molekuli ja vee molekulide vahel (**paneel A**) ja etüülatsetaadi molekuli ja etanooli molekulide vahel (**paneel B**) Võrdluses on simulatsioonisüsteemid, millest üks sisaldas 1 EtOAc, 250 EtOH ja 2249 vee (TIP5P) molekuli (sinine pidev joon) ja teine SPC/E veemudelit (punane punktiirjoon). Joonis pärineb käesoleva töö autori bakalaureusetööst.



Lisa 2. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilistel mõõtmistel saadud andmed vesi-MeOH segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud MeOH moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallogaritm.

X_{MeOH}	$Massi\%_{MeOH}$	$k \cdot 10^4 (s^{-1})$	$\ln k$
0	0	29,97	-5,81
0,011	2	26,44±0,24	-5,94
0,059	10	16,65±0,35	-6,4
0,123	20	10,17±0,55	-6,89
0,194	30	5,59±0,11	-7,49
0,272	40	2,95±0,18	-8,13
0,36	50	1,82±0,21	-8,64
0,407	55	1,25±0,11	-8,99
0,457	60	1,09 ^a	-9,12
0,692	80	0,30 ^a	-10,43
0,835	90	0,12 ^a	-11,37
0,95	97	0,02 ^a	-12,99

^aÜksikmõõtmine

Lisa 3. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilistel mõõtmistel saadud andmed vesi-EtOH segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud EtOH moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallõgaritm.

X_{EtOH}^a	Massi%etoh	$k \cdot 10^5 (s^{-1})$	$\ln k$
0,019	5	211,225±5,93	-6,16
0,04	10	159,641±3,32	-6,44
0,085	20	68,233±0,43	-7,29
0,136	30	24,117±0,11	-8,33
0,198	40	11,279±0,81	-9,09
0,369	60	3,297±0,08	-10,32
0,441	70	1,827±0,20	-10,91
0,559	76	1,201±0,11	-11,33
0,623	81	1,003 ^a	-11,51
0,801	91	0,384 ^a	-12,47
0,893	95	0,149 ^a	-13,42
0,960	98,4	0,055 ^a	-14,41

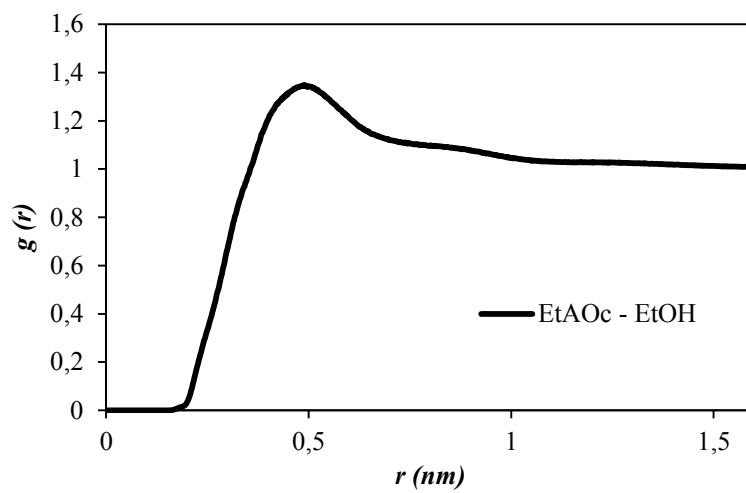
^aÜksikmõõtmine

Lisa 4. 4-MPDCA pH-st sõltumatu hüdrolüüsi kineetilistel mõõtmistel saadud andmed vesi-MeCN segudes temperatuuril 25 °C. Tabelis on toodud MeOH moolimurd, massiprotsent, pseudo-esimest järku kiiruskonstant koos määramatusega ning kiiruskonstandi naturaallõgaritm.

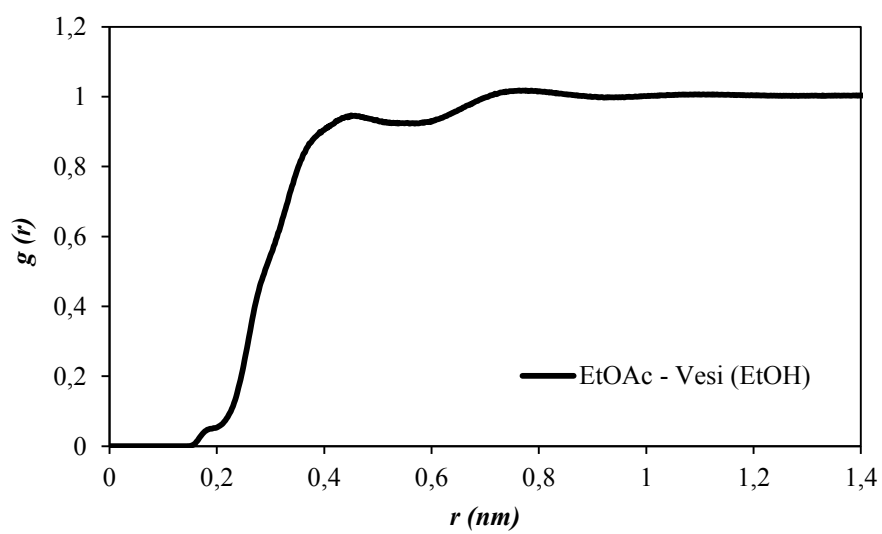
X_{MeCN}	$Massi\%_{MeCN}$	$k \cdot 10^4 (s^{-1})$	$\ln k$
0,047	10	8,215±0,071	-7,1
0,099	20	2,218±0,008	-8,41
0,158	30	0,639±0,010	-9,66
0,226	40	0,240±0,005	-10,86
0,305	50	0,090±0,001	-11,76
0,397	60	0,043±0,001	-12,36
0,497	70	0,02 ^a	-12,96
0,637	80	0,01 ^a	-14,07

^aÜksikmõõtmine

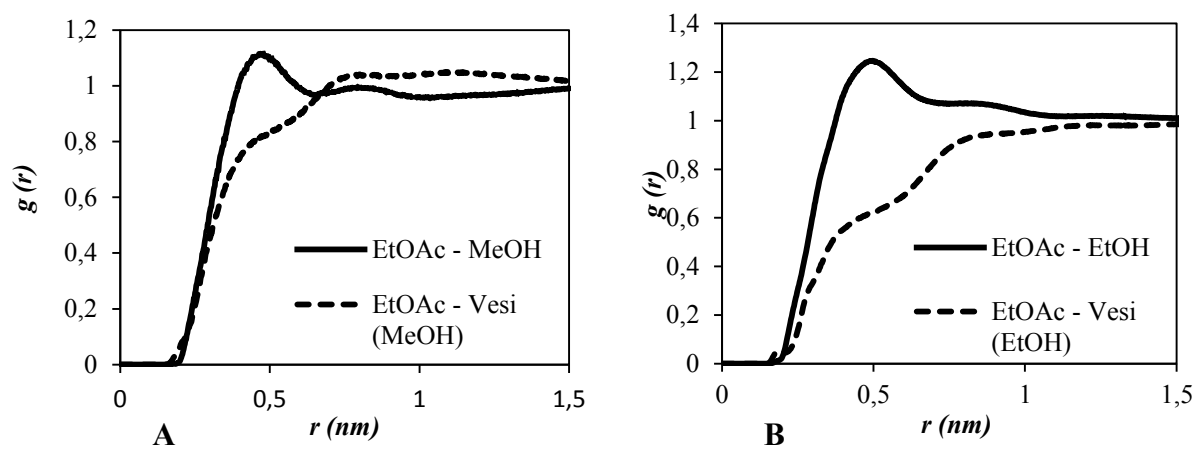
Lisa 6. 500 EtOH molekuli ja 1990 vee molekuli sisaldava süsteemi EtOAc-EtOH RDF. Esimene miinimum pole sellelt RDF-ilt üheselt määratav. Sama kehtis ka teiste töös käsitletud kaassolventsüsteemide korral.



Lisa 7. EtOAc-Vesi RDF 50 EtOH ja 2440 vee molekuli sisaldavas süsteemis. Esimese miinimumi kauguseks on selle järgi 0,55 nm.



Lisa 8. Vesi-MeOH (A) ning vesi-EtOH (B) süsteemide EtOAc-kaassolvent ning EtOAc-vesi RDF-id. Süsteemid sisaldasid 750 kaassolvendi molekuli.



Reaktsioonivõime vesi-orgaanilistes solventsegudes käsitletuna molekulaarsel tasandil

Magistritöö

Henry Vider

Lühikokkuvõte. Vesi-orgaanilised solventsegud on olnud pikka aega igapäevases kasutuses nii tööstuslikes kui ka laboraatorsetes rakendustes. Siiski pole nende segude mõju üheselt mõistetav. Tänapäeval pole kahtlustki, et solventsegudes on reaktsioonivõime oluliselt seotud substraatide solvatatsiooniga. Seetõttu on ka solvatatsiooni mõistmine vesi-orgaanilistes solventsegudes oluline. Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli uurida reaktsioonivõime seost solvatatsiooniga vesi-orgaanilistes solventsegudes, rakendades selleks molekulaardünaamilisi simulatsioone ning mõõtes mudelestri kineetikat. Üllataval kombel leiti, et kuigi reaktsioonivõime ning solvendikoostise vahel ei eksisteerinud lineaarset sõltuvust, oli statistiliselt hea regressioon reaktsioonivõime ning molekulaardünaamilistest simulatsioonidest saadud solvaatkatte vee fraktsiooni vahel.

Märksõnad. vesi-orgaanilised solventsegud, solvatatsioon, reaktsioonivõime

Reactivity in water-organic binary mixtures considered at molecular level

Master's Thesis

Henry Vider

Abstract. Water-organic binary solvents are widely used in laboratory and industrial practices. Clearly, solvation is one of the key aspects regarding to reactivity. Therefore, it would be highly informative to investigate solvation on a more precise level. The aim of this study was to link solvation with reactivity in water-organic binary mixtures. In this work, we have employed molecular dynamics simulations method in order to describe solute solvation at molecular level. Kinetic measurements of model ester 4-methoxy dichloroacetate were carried out in water-organic binary mixtures. Although, there was a nonlinear dependence between reactivity and solvent composition, a striking linearity was found between the water fraction of substrate and reactivity in all water-organic binary mixtures studied in this work.

Keywords. water-organic binary mixtures, solvation, reactivity

Lihthitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Henry Vider,

(*autori nimi*)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihthitsentsi) enda loodud teose

„Reaktsioonivõime vesi orgaanilistes solventsegudes käsitletuna molekulaarsel tasandil“

(*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on Siim Salmar,

(*juhendaja nimi*)

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **31.05.2018** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihthitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **25.05.2016**